

# СУБСТАНЦИЯ Р И БЕТА-ЭНДОРФИНЫ КРОВИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Мойбенко А.А., Сокрут В.Н.,<sup>1</sup> Швиренко И.Р.<sup>1</sup>, Яблучанский Н.И.<sup>2</sup>

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, Донецкий государственный медицинский университет,<sup>1</sup> Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина<sup>2</sup>

## РЕЗЮМЕ

В эксперименте на 30 собаках с моделью инфаркта миокарда (ИМ) показано, что динамика содержания и баланс субстанции Р (СР) и бета-эндорфинов (БЭ) в крови находятся в соответствии с исходами заживления ИМ. Для неосложненного заживления ИМ характерно преобладание СР в остром периоде, БЭ - в подостром. При осложненном заживлении ИМ преобладание СР является определяющим на протяжении всего эксперимента. Контроль за содержанием СР и БЭ может рассматриваться как один из методов своевременной диагностики и лечения осложненного заживления ИМ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, стресс-реакция, бета-эндорфины, субстанция Р

## ВВЕДЕНИЕ

Исход заживления инфаркта миокарда (ИМ) определяется стресс-реакцией организма, которая модулирует воспаление в зоне некроза [1, 12]. Условием неосложненного заживления ИМ с формированием послеинфарктного рубца является стресс-реакция со сбалансированными регуляторными механизмами в (нормостресс). При стрессе с повышенным (гиперстресс) или сниженным (гипостресс) ответом с исходом в разбалансирование механизмов регуляции развивается дезадаптационный синдром, который в результате ИМ осложняется формированием послеинфарктной аневризмы сердца или разрывом его стенки [2, 5]. Важная роль в стрессе и воспалении отводится балансу нейромедиаторов. в частности? субстанции Р (СР) и бета-эндорфинам (БЭ) [7, 9]. СР и БЭ модулируют болевые реакции [10] и запускают компенсаторно-приспособительные механизмы [3, 4, 8]. Целью исследования явилось изучение динамики СР и БЭ крови при неосложненном и осложненном заживлении ИМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 30 взрослых беспородных собаках массой от 6 до 15 кг. Модель ИМ во всех случаях воспроизводили под общим наркозом перевязкой передней межжелудочковой артерии на протяжении в верхней и средней ее третях. Животные были разделены на 3 серии, по 10 собак в каждой. В серии 1 лекарственные препараты, нару-

шающие стресс-реакцию организма и заживление ИМ, не применялись (модель неосложненного ИМ на фоне нормостресса) и зона инфаркта зажила полноценным послеинфарктным рубцом. В сериях 2 и 3 животным моделировали осложненное заживление ИМ (модель ИМ на фоне гипер- (серия 2) и гипостресса (серия 3)) путем введения с первого дня ИМ на протяжении семи суток пирогенала в дозе 10 мкг/кг/сутки (серия 2) [а.с. СССР № 1174966] и нестероидного противовоспалительного препарата амидопирина в дозе 50 мг/кг/сутки (серия 3) [а.с. СССР № 1122306]. Стресс-реакцию на ИМ определяли по уровню кортизола (КЗ) в крови на 1 сутки. В сериях 2 и 3 заживление ИМ осложнилось развитием послеинфарктной аневризмы сердца на 15 сутки опыта. Контролем служили 5 ложноперированных собак (торакотомия и перикардотомия без моделирования ИМ).

В крови животных до операции, в остром (12, 18, 24 часа и 4 сутки) и подостром (7, 9 и 15 сутки) периоде ИМ изучали содержание нейропептидов: БЭ и СР. Определяли нормированное к исходному уровню отношение БЭ/СР, как коэффициент сбалансированности нейропептидов (КСН). Радиоиммунным методом с помощью наборов определяли: КЗ (Институт биоорганической химии АН Белорусии); СР и БЭ (фирма "Inctar", США). Исходы заживления зоны ИМ контролировали изучением сердца на аутопсии на 15-е сутки. Животных из эксперимента выводили в соответствии с существующими инструктивными документами. Результаты подтверждали

обработке с использованием методов математической статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень КЗ на 1 сутки ИМ в серии 1 составил  $348 \pm 52$  нмоль/л, в серии 2 -  $514 \pm 85$  нмоль/л, в серии 3 -  $267 \pm 36$  нмоль/л. Исходом ИМ, как и ожидалось, в серии было формирование послеинфарктного рубца и в сериях 2-3- развитие послеинфарктной аневризмы сердца.

Результаты определения содержания БЭ, СР и КСН при экспериментальном ИМ представлены в таблице. Стресс-реакция при экспериментальном ИМ сопровождалась по-

вышением содержания СР в крови собак всех серий. При неосложненном заживлении ИМ на фоне нормостресса (серия 1) отмечается повышение концентрации СР с максимумом на 24 часа ИМ. В последующем наблюдается снижение содержания СР с достижением минимума на 15 сутки опыта. При осложненном заживлении ИМ на фоне гипер- (серия 2) и гипостресса (серия 3) в динамике содержания СР определялось два максимума: первый - в остром периоде ИМ (1 и 4 сутки), второй - в подостром периоде (7-15 сутки).

**Таблица**

**Содержание СР (пг/мл) и БЭ (нмоль/л) в плазме крови собак и их соотношение (КСН) при экспериментальном ИМ (М $\pm$ г)**

Показатели	Исходные значения	Серия	Длительность инфаркта миокарда (часы, сутки)						
			12 часов	18 часов	24 часа	4 суток	7 суток	9 суток	15 суток
СР	$128 \pm 30$	1	$175 \pm 9$	$245^{*} \pm 12$	$246^{*} \pm 33$	$161 \pm 27$	$185 \pm 27$	$132 \pm 18$	$103 \pm 8$
		2	$282^{*} \pm 43$	$510 \pm 53$	$337 \pm 46$	$386 \pm 32$	$74 \pm 34$	$214 \pm 30$	$298 \pm 38$
		3	$119 \pm 42$	$161 \pm 26$	$191 \pm 28$	$244^{*} \pm 25$	$156 \pm 24$	$84 \pm 14$	$149 \pm 13$
БЭ	$23.3 \pm 2.2$	1	$25.8 \pm 1.8$	$32.7^{*} \pm 1.4$	$34.9^{*} \pm 1.6$	$28.4 \pm 2.7$	$39.5^{*} \pm 2.3$	$38.9^{*} \pm 2.1$	$45.2^{*} \pm 1.8$
		2	$47.3^{*} \pm 5.1$	$58.2^{*} \pm 1.6$	$71.5^{*} \pm 2.7$	$33.7 \pm 3.2$	$26.2 \pm 3.3$	$22.9 \pm 2.1$	$20.4 \pm 2.3$
		3	$15.1 \pm 1.0$	$20.4 \pm 1.3$	$18.7 \pm 1.3$	$46.0^{*} \pm 4.8$	$40.7^{*} \pm 3.4$	$33.2 \pm 3.3$	$27.9 \pm 1.5$
КСН	$1.0 \pm 0.1$	1	$1.3 \pm 0.1$	$1.4 \pm 0.2$	$1.3 \pm 0.2$	$1.03 \pm 0.13$	$0.9 \pm 0.1$	$0.6 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$
		2	$1.2 \pm 0.1$	$1.6 \pm 0.1$	$0.9 \pm 0.1$	$2.1^{*} \pm 0.2$	$2.0 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.2$	$2.8^{*} \pm 0.27$
		3	$1.4 \pm 0.2$	$1.5 \pm 0.2$	$1.9 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$	$0.6 \pm 0.1$	$0.5 \pm 0.1$	$1.0 \pm 0.1$

\* P < 0.05 против контрольных значений.

Изменение содержания БЭ при моделировании экспериментального ИМ характеризовались повышением их концентрации в крови. Вместе с тем отмечались различия, обусловленные формой стресс-реакции и заживления ИМ. В серии 1 при нормострессе и неосложненном заживлении ИМ динамика БЭ характеризовалась двухфазностью: первый пик концентрации БЭ наблюдался к концу 1 суток ИМ, второй подъем концентрации БЭ отмечался с 7 суток и достигал максимума на 15 сутки ИМ. Изменения концентрации БЭ при осложненном заживлении ИМ в условиях гипер- (серия 2) и гипостресса (серия 3) были монофазными с максимумом, соответственно, на 1 и 4 сутки заболевания. В дальнейшем в обеих сериях отмечалось снижение содержания БЭ с минимумом на 15 сутки ИМ.

Динамика КСН отражала баланс стресс-реализующих и стресс-лимитирующих сис-

тем организма в остром периоде ИМ и согласовалась с формой его заживления в подостром периоде. При неосложненном заживлении ИМ на фоне нормостресса (серия 1) динамика КСН характеризовалась первоначальным умеренным увеличением в остром периоде и последующим значительным снижением в подостром периоде заболевания. Для осложненного заживления ИМ характерным было увеличение КСН в остром и подостром периоде заболевания, причем, на фоне гиперстресса (серия 2) это увеличение было более выражено, чем в условиях гипостресса (серия 3).

Полученные результаты отражают важную роль сбалансированности динамики нейропептидов в исходах заживления ИМ. Ишемия миокарда запускает механизмы стресса и воспаления, которые являются ведущим звеном восстановления сердца. При нормострессе наблюдается согласованное

изменение содержания СР, БЭ и КСН. Преобладающее повышение содержания СР в сравнении с БЭ и увеличение КСН в остром периоде способствует активации лейкоцитов крови [11], выполняющих некротизацию и утилизацию некротизированного миокарда. Повышенная концентрация БЭ и снижение КСН в подостром периоде заболевания является необходимым условием переключения некротических процессов в зоне инфаркта на репаративные.

ИМ на фоне гиперстресса проявляется рассогласованием динамики содержания нейропептидов. Раннее и более высокое содержание СР в сравнении с БЭ и увеличение КСН в остром периоде ИМ приводит к ускоренной и интенсивной инфильтрации зоны инфаркта лейкоцитами с усилением его деструкции [2]. Повышенный КСН на фоне высокого содержания СР и низкого содержания БЭ в подостром периоде ИМ отражает задержку развития репаративных процессов, что сопровождается формированием послеинфарктной аневризмы. Напротив, ослабление стресс-реакции (гипостресс) на фоне не достаточного повышения концентрации СР, сниженного содержания БЭ и высокого

КСН в остром периоде ИМ имеет следствием замедление инфильтрации и следующей за ней деструкции некротизированного миокарда лейкоцитами. Повышенный КСН за счет относительного увеличения СР и снижения БЭ в подостром периоде ИМ свидетельствует о задержке переключения восстановительных процессов с некротических на репаративные, что приводит к формированию послеинфарктной аневризмы.

Таким образом, динамика содержания и баланс СР и БЭ в крови находятся в полном соответствии с исходами заживления ИМ. Для неосложненного заживления ИМ характерным является преобладание СР в остром периоде, БЭ - в подостром, с их уравниванием в период усиления синтетических процессов. При осложненном заживлении ИМ наблюдается дисбаланс нейропептидов с преобладанием СР на протяжении всего эксперимента.

Контроль и изменение содержания СР и БЭ может рассматриваться как один из методов своевременной диагностики, прогнозирования и контроля лечения осложненного заживления ИМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Сокрут В.Н. // Физиол. журн. - 1990. - Т. 36, №2. - С. 3-8.
2. Малая Л.Т., Яблучанский Н.И., Власенко М.А. Неосложненные и осложненные формы заживления инфаркта миокарда. - К.: Здоров'я, 1992. - 208 с.
3. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Барабаш Н.Л. и др. // Рос. физиол. журнал им. И.М.Сеченова. - 1997. - Т. 83, № 3. - С. 41-45.
4. Поленов А.С., Дворецкий Д.П., Чершевская Г.В. // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1995. - Т. 81, № 6. - С. 29-47.
5. Судаков К.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1997. - Т. 123, № 2. - С. 124-130.
6. Яблучанский Н.И., Сокрут В.Н. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1990. - № 6. - С. 20-22.
7. Grossman A.B. // Recent. Adv. Base. and Clin. Neuroendocrinol.: Proc. 4th Meet. Eur. Neuroendocr. Assoc., Santiago de Compostela, 28-30 June, 1989.-Amsterdam etc. 1989.-P.197-206.
8. Jende Sabine, Schadlich M., Krug Gisela. // Anaesthesiol. und Reanim. -1990.- Vol.15, № 2. - P. 95-99.
9. Landry Y., Bloch J.G., Mousli M., Bueb J. L., Bronner C.// Pathol.-bioL -1990.- Vol.38, № 1. - P.53-56.
10. Otsuka Masanori, Yanagisawa Mitsuhiro// Cell. and Mol. Neurobiol. - 990. - Vol.10, № 3. -P.293-302.
11. Perianin Axel, Snyderman Ralph, Malfroy Bernard // Biochem. and Biophys. Res. Commun.. - 1989. - Vol. 161, № 2. - P. 520-524.
12. Werns S.W., Lucchesi B.R. // Brit. Med. Bull. - 1987. - Vol. 43, № 2. - P. 460-471.

## СУБСТАНЦІЯ Р І БЕТА-ЕНДОРФІНИ КРОВІ ПРИ ЗАГОЮВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

Мойбенко О.О., Сокрут В.М.,<sup>1</sup> Швиренко І.Р.<sup>1</sup>, Яблучанський М.І.<sup>2</sup>

Інститут фізіології ім. А.А. Богомольця НАН України, Київ, Донецький державний медичний університет,<sup>1</sup> Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна<sup>2</sup>

## РЕЗЮМЕ

В експерименті на 30 собаках з моделлю інфаркту міокарда (ІМ) показано, що динаміка складу і баланс субстанції Р (СР) і бета-ендорфінів (БЕ) у крові знаходяться у тісному зв'язку із загоюванням ІМ. Для неускладненого загоювання ІМ характерна перевага СР у гострому періоді, БЕ - у підгострому. При ускладненому загоюванні ІМ переважність СР є визначальною протягом всього експерименту. Контроль за утриманням СР і БЕ може розглядатися як один з методів своєчасної діагностики та лікування ускладненого загоювання ІМ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда, стрес-реакція, бета-ендорфіни, субстанція Р

## BLOOD LEVELS OF SUBSTANCE P AND BETA-ENDORPHINS AND EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION CICATRISATION

Moybenko A. A., Sokrut V.N.<sup>1</sup>, Shvirenko I.R.<sup>1</sup>, Yabluchansky N.I.<sup>2</sup>

Bogomoletz institute of Physiology Academy of Sciences of Ukraine, Kiev,

Donetsk State Medical University<sup>1</sup>, Kharkov National V.N. Karazin University<sup>2</sup>

---

## SUMMARY

The experiment over 30 dogs with myocardial infarction (MI) model shows that the blood dynamics of maintenance and balance of substance P (SP) and beta-endorphins (BE) are in compliance with MI cicatrization outcomes. For the cicatrization without compliances the CP predominance in the acute period and BE predominance in the sub-acute period is typical. The CP predominance during the whole experiment appears to be determinative for the complicated MI cicatrization. Monitoring of the CP and BE levels can be considered as one of timely methods of diagnosing and healing of the complicated IM cicatrization.

**KEY WORDS:** myocardial infarction, stress reaction, beta-endorphins, substance P